

ASPERGILOSIS

Autor: M.Luisa Martín Pena. Medicina Interna

Revisores: Melchor Riera. Medicina Interna. . Nuria Borrell. Microbiología

Fecha realización: Mayo 2009

Fecha revisión: Mayo 2011

Aprobado por la Comisión de Infección Hospitalaria y Política de Antibióticos. Mayo 2009

INTRODUCCIÓN:

Aspergillus es un hongo saprófito, muy abundante en la naturaleza, que crece en la materia orgánica en descomposición. Se disemina por el aire, la puerta de entrada más frecuente en el organismo es la vía respiratoria, aunque también lo puede hacer a través de la piel, oídos y senos paranasales.

Produce invasión vascular con el consecuente infarto y necrosis de los tejidos infectados.

Las especies de *Aspergillus* que con mayor frecuencia afectan a humanos son: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* y *A. niger*

FACTORES DE RIESGO:

Clásicamente la infección por *Aspergillus* afectaba a pacientes severamente inmunodeprimidos, aunque datos más recientes sugieren que también pueden darse casos en paciente con menos inmunosupresión⁽¹⁾

1. Prolongada y severa neutropenia
2. Tratamiento crónico con corticoide
3. Trasplante de derivados hematopoyéticos
4. Trasplante de órgano sólido
5. VIH/SIDA
6. Enfermedad granulomatosa
7. Tumores sólidos
8. Tumores hematológicos
9. Tratamiento quimioterápico
10. Alcoholismo

ESPECTRO CLÍNICO:

El espectro clínico va a depender sobretodo del estado inmunitario del huésped.

- Aspergilosis pulmonar: es la forma de presentación más frecuente. Cursa con fiebre, dolor torácico, tos, disnea, hemoptisis y falta de respuesta al tratamiento antibiótico de amplio espectro. Progresar rápidamente, pudiendo diseminarse a otros órganos y produciendo una aspergilosis invasiva diseminada. La radiografía de tórax en muy pocas ocasiones es normal, suelen aparecer infiltrados parcheados, lesiones nodulares, cavitaciones y el clásico signo del halo que refleja la hemorragia dentro del tejido que rodea el área de invasión fúngica. Sin embargo, infecciones por otros hongos como *Fusarium*, *Scedosporium*, *Zygomycetes* e incluso infecciones bacterianas por *Pseudomonas aeruginosa* o *Nocardia*, pueden causar hallazgos radiológicos similares.

- Aspergilosis necrosante crónica: es la forma más indolente de aspergilosis, es un proceso crónico, de diagnóstico tardío. No suele producir invasión vascular ni diseminación a otros órganos, aunque en pacientes con cierto grado de inmunosupresión o con enfermedad pulmonar de base puede producir destrucción progresiva del tejido pulmonar.
- Aspergiloma: es la colonización de cavidades pulmonares preexistentes como cavernas de tuberculosis, bronquiectasias, bullas... Forma un entramado de hifas con fibrina. Puede cursar de manera asintomática o producir fiebre, tos persistente y hemoptisis, a veces masiva. Raramente progresa a enfermedad invasiva.
- Traqueobronquitis: afecta principalmente a trasplantado de pulmón y a paciente VIH. Cursa con disnea, tos y expectoración de plugs mucosos. A veces se asocia con infiltrados pulmonares. Hay tres patrones de afectación: aspergilosis bronquial obstructiva, traqueobronquitis ulcerativa y traqueobronquitis pseudomembranosa.
- Aspergilosis rinocerebral: cursa con fiebre, congestión nasal, dolor facial y ocular. Si afecta la órbita aparecerá visión doble, proptosis y quemosis. La infección podría extenderse al sistema nervioso central.
- Endoftalmitis: afectación del ojo, rápidamente progresa hacia la destrucción del mismo. Se produce tras una diseminación hematógena en el contexto de aspergilosis invasiva o tras un traumatismo.
- Aspergilosis del sistema nervioso central: se produce tras diseminación hematógena desde un foco pulmonar o bien por extensión local desde un seno paranasal.
- Endocarditis/miocarditis/pericarditis: la endocarditis suele afectar a paciente con válvulas protésicas, la infección se produce durante el acto quirúrgico, o en paciente portadores de catéteres centrales. Cursa con grandes vegetaciones, pediculadas, fiebre y fenómenos embólicos. La miocarditis se presenta como un infarto agudo de miocardio o como una arritmia cardíaca. La pericarditis se produce generalmente por extensión directa de un foco continuo pulmonar o cardíaco o por contaminación intraoperatoria.
- Osteomielitis: en el contexto de diseminación hematógena, por inoculación traumática o extensión directa desde un foco visceral.
- Aspergilosis gastrointestinal: es una entidad rara, se da en pacientes severamente inmunodeprimidos, cursa con un cuadro clínico de abdomen agudo, pudiendo complicarse con sangrado, infarto u obstrucción intestinal.
- Aspergilosis cutánea: por inoculación directa tras un traumatismo. Se forma una pápula que rápidamente progresa a lesión ulcerada.

- Aspergilosis diseminada: afecta a pacientes severamente inmunodeprimidos, la infección progresa al sistema nervioso central, bazo, hígado, riñones... produciendo un cuadro de sepsis grave.

DIAGNÓSTICO:

No existe un método con suficiente sensibilidad y especificidad para ser utilizado de rutina. El aislamiento de *Aspergillus* en muestras respiratorias puede ser debido no solo a infección sino también a colonización, ya que es un hongo saprófito de la cavidad bucal y de las vías respiratorias.

Las pruebas de laboratorio las clasificamos en métodos directos e indirectos:

1. Métodos directos:
 - a. Examen microscópico directo de muestras de esputo, líquido pleural... para la detección de hifas, pero es difícil distinguir la especie. Las tinciones que se utilizan de manera específica son el KOH (hidróxido potásico) y el blanco de calcafluor
 - b. Estudio histopatológico: detecta la invasión tisular por las hifas del hongo filamentoso, pero tampoco distingue el tipo de hongo del que se trata.
 - c. Cultivo: *Aspergillus* crece rápidamente en 1-3 días. Los hemocultivos en raras ocasiones son positivos, incluso en infección diseminada.
2. Métodos indirectos:
 - a. Detección de antígeno de galactomanano: es un antígeno liberado por el hongo durante su crecimiento. Ayuda al diagnóstico de aspergilosis invasiva, aunque se puede detectar en líquido cefalorraquídeo y lavado broncoalveolar, la mayor experiencia se ha realizado en suero⁽²⁾, donde usamos un cut-off de 0.5. La detección de antígeno de *Aspergillus*, suele preceder a los síntomas clínicos, a los cultivos positivos y a las anomalías radiológicas. El uso previo de antifúngicos y algunos antibióticos como amoxicilina clavulánico o piperacilina tazobactam, puede aumentar los niveles circulantes de antígeno galactomanano, ocasionando falsos positivos.

Las últimas definiciones publicadas por Europea Organización For Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC)⁽³⁾, de enfermedad fúngica invasiva contemplan tres niveles de probabilidad diagnóstica: aspergilosis invasiva (A.I.) probada, probable y posible:

ASPERGILOSIS INVASORA PROBADA
<p>Requiere la demostración de la invasión fúngica en el tejido infectado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examen microscópico o estudio histopatológico de muestra obtenida por biopsia o aspiración, donde se observen las hifas invadiendo el tejido. • Cultivo de muestra estéril junto con síntomas clínicos o hallazgos radiológicos consistentes con proceso infeccioso. Se excluyen muestras de orina, senos paranasales o lavado broncoalveolar.

ASPERGILOSIS INVASIVA PROBABLE

Se precisa un factor del huésped, junto con un criterio clínico y otro microbiológico.

Factores del huésped	Criterios clínicos	Criterios microbiológicos
<p>Neutropenia reciente (<500 neutrofilos/mm³) durante más de 10 días</p> <p>Transplante de derivados hematopoyéticos</p> <p>Uso prolongado de corticoide (excluyendo pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica) a dosis media de 0.3 mg/Kg/día durante más de 3 semanas</p> <p>Tratamiento inmunosupresor en los últimos 3 meses</p> <p>Inmunodeficiencias adquiridas</p>	<p>Infección del tracto respiratorio inferior: presencia de alguno de estos signos en la tomografía computerizada:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lesiones circunscritas con o sin signo del halo Signo del aire creciente Cavitación <p>Traqueobronquitis: presencia de alguno de estos signos en la fibrobroncoscopia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ulceraciones Nódulos Pseudomembranas <p>Sinusitis: prueba de imagen compatible junto con alguno de estos hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Úlcera nasal Dolor agudo Extensión desde seno paranasal a través del hueso <p>Infección del sistema nervioso central:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lesiones focales Captación meníngea 	<p>Aislamiento del hongo en cultivo de esputo, lavado o aspirado broncoalveolar, aspirado sinusal...</p> <p>Detección de antígeno de galactomanano en suero, lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo...</p> <p>Detección de B-D glucano en suero.</p>

TRATAMIENTO:

El tratamiento antifúngico debe iniciarse tan pronto como se sospeche una aspergilosis invasiva.

Respecto al tratamiento hay pocos estudios randomizados y la mayoría de recomendaciones se basan en estudios observacionales.

VORICONAZOL (VFEND®)

Indicación: nivel de evidencia A-I

- Es el tratamiento de elección, ha demostrado su superioridad frente a anfotericina B convencional, en cuanto a mayor respuesta, menor mortalidad y menor tasa de efectos adversos⁽⁴⁾.
- No hay estudios comparativos con formulaciones lipídicas de anfotericina.
- Voriconazol está disponible vía oral o parenteral.
- La dosis inicial es de 6 mg/kg endovenoso dos veces al día el primer día, como dosis de carga, continuando con 4 mg/kg dos veces al día.
- En cuanto sea posible puede realizarse terapia secuencial a vía oral con dosis de 200 mg/12h, ya que la biodisponibilidad oral es superior al 90%.
- Los efectos secundarios más frecuentes son las alteraciones visuales en forma de fotofobia y alucinaciones visuales, también hepatotoxicidad con elevación de transaminasas y bilirrubina, por lo que se recomienda reducir la dosis un 50% en caso de insuficiencia hepática y realizar controles periódicos de la función hepática.
- No produce nefrotoxicidad, aunque el excipiente del preparado parenteral puede acumularse en caso de aclaramiento de creatinina <50 ml/min y causar deterioro de la función renal, por ello se recomienda la terapia secuencial en cuanto sea posible, ya que la preparación oral no causa nefrotoxicidad y puede administrarse ante cualquier grado de insuficiencia renal.

ANFOTERICINA B DESOXICOLATO (FUNGIZONA®)

- Es la anfotericina convencional y es con la que se tiene mayor experiencia.
- La dosis que se requiere para el tratamiento de la aspergilosis invasiva es tan elevada (1-1.5 mg/kg/día) que la nefrotoxicidad es muy frecuente, por lo que las formulaciones lipídicas se ha convertido es la estadart

FORMULACIONES LIPÍDICAS DE ANFOTERICINA B

- Anfotericina B complejo lipídico (Abelcet[®])
- Anfotericina B liposomal (Ambisome[®])

Indicación: nivel de evidencia A-II

- Son tan eficaces como la anfotericina convencional pero presentan menos efectos adversos.
- Permite administrar dosis más elevadas y con menor toxicidad.
- La dosis para el tratamiento de aspergilosis invasiva es de 5 mg/Kg/día de Abelcet o 3-5 mg/kg/día de Ambisome⁽⁵⁾.
- Al comenzar el tratamiento por primera vez, se recomienda realizar dosis de prueba con 1 mg a pasar en 15 minutos y observar al paciente durante 30 minutos, por si apareciera una reacción de hipersensibilidad.
- Abelcet alcanza concentraciones superiores en pulmón, lo cual podría ser una ventaja en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar.
- Ambisome permanece más tiempo en plasma, siendo mejor para el tratamiento de aspergilosis diseminada.
- Ambas pueden producir nefrotoxicidad, siendo más acusada con Abelcet que con Ambisome.

CASPOFUNGINA (CANCIDAS[®])

Indicación: nivel de evidencia B-II

- Aprobada para el tratamiento de aspergilosis invasiva en paciente que no ha tolerado o que han sido refractarios (progresión de la enfermedad después de siete días de tratamiento antifúngico efectivo o la falta de mejoría tras un mes de tratamiento) al tratamiento estándar⁽⁶⁾.
- No se recomienda como terapia inicial por falta de estudios, aunque datos en modelos animales sugieren su eficacia para como tratamiento de inicio.
- Solo existe formulación parenteral.
- Se debe realizar una dosis de carga de 70 mg/día el primer día y continuar con 50 mg/día.
- No precisa ajuste de dosis en la insuficiencia renal, pero en caso de insuficiencia hepática moderada se debe reducir la dosis un 50%.
- Podría ser el tratamiento de elección ante aspergilosis invasiva por *A. terreus*, dada su CMI más elevada a anfotericina.

POSACONAZOL (NOXAFIL®)

Indicación: nivel de evidencia B-II

- Aprobado para el tratamiento de aspergilosis invasiva refractaria a anfotericina B o itraconazol.
- Existen pocos datos publicado en estudios no controlados, aunque podría ser útil en distintas manifestaciones de la aspergilosis invasiva⁽⁷⁾.
- La dosis es de 200 mg tres veces al día por vía oral.
- Para el tratamiento de rescate se recomienda dosis más elevadas de 800 mg al día en 2-4 tomas

ITRACONAZOL (CANADIOL®)

Indicación: nivel de evidencia A-III

- Considerado como agente de segunda línea de tratamiento.
- Raramente se utiliza en pacientes con inmunodepresión severa y con enfermedad invasiva.
- En España la presentación parenteral no esta disponible.
- Hay dos formas de presentación oral: cápsulas o solución.
- Tiene pobre biodisponibilidad e importantes interacciones, precisa de medio ácido gástrico para su correcta absorción, la cual mejora con la solución.
- La dosis es 400 mg/día o de 2,5mg/kg/día repartido en dos tomas.

Tratamiento Aspergilosis Invasiva:

El inicio temprano del tratamiento ante la sospecha de aspergilosis invasiva mejora la supervivencia.

1. Tratamiento antifúngico:

- a. El tratamiento de elección es voriconazol, preferible por vía parenteral en pacientes inestables.
- b. Anfotericina liposomal puede considerarse como una alternativa.
- c. En caso de aspergilosis refractaria se recomienda cambiar la clase de antifúngico a caspofungina o usar tratamiento combinado (voriconazol o anfotericina con caspofungina)⁽⁸⁾. Utilizar la asociación de dos antifúngicos puede incrementar la toxicidad o producir efecto antagonista. El papel del tratamiento combinado como terapia inicial es incierto y hacen faltan más estudios para recomendarlo.
- d. Si la infección esta producida por *A. terreus*, dada su CIM elevada a anfotericina, se recomiendo el uso de caspofungina.

2. Trasfusión de concentrados de granulocitos (**nivel de evidencia B-III**) Un pilar importante del tratamiento es reestablecer el estado inmunitario del huésped.
3. Tratamiento quirúrgico: puede ser necesario desbridar tejido necrótico infectado, sobre todo las lesiones contiguas a grandes vasos o pericardio, aunque en ocasiones la situación inestable del paciente dificulta la opción quirúrgica.

La duración del tratamiento no está bien definida y dependerá de la localización de la lesión, la enfermedad de base y la respuesta al tratamiento, pero por lo general, se recomienda al menos 6-12 semanas y mientras dure el estado de inmunosupresión y hasta que las lesiones se hayan resuelto.

AISLAMIENTOS DE ASPERGILLUS EN HSD:

1 Enero 2008-25 Noviembre 2008

191 aislamientos de *Aspergillus*, con la siguiente distribución:

- 36,6% *A. fumigatus*
- 26,5% *A. flavus*
- 14,7% *A. niger*
- 12,6% *Aspergillus sp.*
- 7,9% *A. terreus*
- 1% *A. nidulans*
- 1% *A. versicolor*

Bibliografía:

1. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis. Review of 2121 published cases. Rev Infect Dis 1990;12:1147
2. Maertens J, Van eldere J, Verhaegen J, et al. Use of circulg galactomanan screening for early diagnosis of invasion aspergillosis in allogenic stem cell transplant recipients. J Infect Dis 2002;186:1297
3. Revised definitions of invasive fungal disease from European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) consensus group. Clin Infect Dis 2008;46:1813-21
4. Raoul M, Denning D, Patterson T, et al. Voriconazol versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347:408-15
5. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standart dosing (AmBiLoad trial). Clin Infect Dis 2007;44:1289
6. Maertens J, Raad I, Petrikkos G, et al. Efficacy and safety of caspofungina for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. Clin Infect Dis 2004;39:1563
7. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazol in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. Clin Infect Dis 2007;44:2
8. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2004;39:797